

2023,13(2):2588-2593.

- [14] VAISHNAV J, CHASLER J E, LEE Y J, et al. Highest obesity category associated with largest decrease in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide in patients hospitalized with heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(15): e015738.
- [15] O'DONNELL C, ASHLAND M D, VASTI E C, et al. N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide as a biomarker for the severity and outcomes with COVID-19 in a nationwide hospitalized cohort [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(24): e022913.
- [16] KASHIWAGI Y, KOMUKAI K, KIMURA H, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest increases the plasma level of B-type natriuretic peptide[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15545-15561.
- [17] 赵文超, 李燕, 钟振强. ScvO₂、Pcv-aCO₂ 双指标监测在感染性休克液体复苏治疗中的指导作用[J]. 吉林医学, 2022, 43(3): 594-596.
- [18] AARSETØY R, OMLAND T, RØSJØ H, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic indicator for 30-day mortality following out-of-hospital cardiac

arrest: a prospective observational study[J]. BMC Cardio-vasc Disord, 2020, 20(1): 1-10.

- [19] LI L, AI Y, WANG X, et al. Effect of focused cardiopulmonary ultrasonography on clinical outcome of septic shock: a randomized study[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5): 03000605211013176.
- [20] KAKOULLIS L, GIANNOPOULOU E, PAPACHRISTODOULOU E, et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review[J]. Int J Clin Pra, 2019, 73(7): e13374.
- [21] 佟频, 尉英琴, 鱼美蓉. PLR、血清 BNP、3-NT 与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后主要不良心血管事件的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(7): 925-929, 934.
- [22] NAKAMURA M, IMAMURA T, OSHIMA A, et al. A rescue use of ECPELLA for sepsis-induced cardiogenic shock followed by mitral valve replacement[J]. Medicina, 2022, 58(6): 698-709.

(收稿日期: 2023-12-05 修回日期: 2024-01-25)

• 短篇论著 •

CYP2C19 基因多态性检测在缺血性脑卒中患者精准抗血小板治疗中的应用*

刘 杨, 朱传卫[△], 张青松, 王三六

宣城市中心医院检验科, 安徽宣城 242000

摘要:目的 分析 CYP2C19 基因多态性检测在指导缺血性脑卒中患者行精准抗血小板治疗中的临床应用价值。方法 选择于 2021 年 7 月至 2022 年 12 月期间来该院就诊并完成后续回访调查的 86 例自愿进行 CYP2C19 基因多态性检测的缺血性脑卒中患者(观察组)进行精准抗血小板治疗, 另选择同期就诊并完成回访调查的 131 例未进行 CYP2C19 基因多态性检测的患者(对照组)采用常规抗血小板治疗方案。采用美国国立卫生院卒中评分(NIHSS)、改良 Rankin 量表(mRS)和欧洲五维度健康指数量表(EQ-5D-5L)对患者疗效进行量化评估并做对比分析; 利用 Kaplan-Meier 法分析观察组与对照组治疗后发生再复发事件的风险函数。结果 治疗前观察组与对照组 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后观察组的 NIHSS、mRS 评分低于对照组, EQ-5D-5L 评分水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后 6 个月内疾病再复发率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Kaplan-Meier 生存分析结果显示观察组治疗后不发生疾病再复发的生存概率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.660 P = 0.031$)。结论 CYP2C19 基因多态性检测指导缺血性脑卒中患者行个体化抗血小板治疗临床应用效果较好, 有利于患者神经功能恢复、提高患者生活质量、降低患者疾病再复发的风险。

关键词: CYP2C19 基因多态性检测; 缺血性脑卒中; 精准抗血小板治疗; 应用价值分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.026

中图法分类号: R743.3

文章编号: 1673-4130(2024)10-1276-05

文献标志码: A

缺血性脑卒中指的是区域脑组织供血动脉因闭塞或狭窄出现供血不足导致局部脑组织因缺血、缺氧

* 基金项目: 宣城市卫生健康科研项目立项项目重点项目(XCWJ2022026)。

[△] 通信作者, E-mail: zcwzcw-zcwzcw@163.com。

而坏死的一种脑血管疾病^[1-2]。缺血性脑卒中占到所有卒中的 60%~80%，具有发病快、致死、致残率高的临床特点，我国 2019 年缺血性脑卒中新发病人数量约为 300 万^[3]。氯吡格雷是目前唯一批准可以和阿司匹林联合使用的抗血小板药物，自《2019 中国脑血管病临床管理指南》发布后我国对缺血性脑卒中的抗血小板治疗进入“双抗”时代，这提高了临床治疗效果，降低了患者治疗后再复发率，但有报道显示“双抗”治疗后仍然约有 4%~30% 的患者在接受治疗后无法达到预期效果，这可能与氯吡格雷抵抗有关^[4-5]。氯吡格雷抵抗是缺血性脑卒中患者抗血小板治疗后再复发的独立危险因素，而 CYP2C19 等位基因缺失是造成氯吡格雷抵抗发生的直接原因^[4]，有研究显示对于 CYP2C19 等位基因缺失的缺血性脑卒中患者应调整氯吡格雷用量或将氯吡格雷更换为替格瑞洛治疗能减少患者半年内疾病再复发风险且不会增加出血事件的发生率^[6]。目前国内关于根据 CYP2C19 基因多态性结果指导缺血性脑卒中患者进行个体化用药的报道较少，鉴于此本文对 CYP2C19 基因多态性检测在指导缺血性脑卒中患者行个体化抗血小板治疗中的临床应用价值展开研究，为临床对缺血性脑卒中的精准抗血小板治疗提供医学循证，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2022 年 12 月本院收治的 217 例缺血性脑卒中患者为研究对象，其中 86 例自愿进行 CYP2C19 基因多态性检测的患者为观察组，其中男 54 例，女 32 例；平均年龄(65.9±9.9)岁，131 例未进行 CYP2C19 基因多态性检测的患者为对照组，其中男 88 例，女 43 例；平均年龄(67.1±10.2)岁。两组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。纳入标准：经《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断为缺血性脑卒中患者。排除标准：(1)半年内有经过冠状动脉介入手术或溶栓治疗史；(2)近 3 个月有过抗血小板治疗史；(3)患有严重恶性肿瘤、全身性自身免疫性疾病；(4)严重肝肾功能不全；(5)对本研究药物具有禁忌症的；(6)后续随访调查失访。本次研究经医院伦理委员会批准，所有研究均按照有关规定进行。

1.2 实验方法和治疗方案 观察组研究对象在入院后抗血小板治疗前用抗凝管抽取空腹静脉血液 3 mL 送检，CYP2C19 基因多态性检测采用磁珠法提取样本后上 PCR 仪进行检测，所有操作均按照仪器试剂 SOP 文件完成实验。观察组根据 CYP2C19 基因多态性检测结果分为纯野生型(CYP2C19 * 1 * 1)、杂合突变型(CYP2C19 * 1 * 2/CYP2C19 * 1 * 3)和纯合突变

型(CYP2C19 * 2 * 2/CYP2C19 * 2 * 3/CYP2C19 * 3 * 3)，本次研究中 CYP2C19 * 17 基因频率检出率因不足 1%而未纳入研究范围。观察组采用个体化抗血小板治疗：杂合突变患者采用氯吡格雷 150 mg/d(首日服药剂量为 300 mg)+阿司匹林(100 mg/d)双联抗血小板治疗 21 d 后改为单药氯吡格雷(75 mg/d)长期服用；纯合突变患者采用替格瑞洛 180 mg/d(2 次/天)+阿司匹林(100 mg/d)双联抗血小板治疗 21 d 后改为单药替格瑞洛 90 mg/d 长期服用；观察组野生型患者和对照组采用常规剂量氯吡格雷 75 mg/d(首日服药剂量为 300 mg)+阿司匹林(100 mg/d)双联抗血小板治疗 21 d 后改为单药氯吡格雷(75 mg/d)长期服用。

1.3 观察指标 本次研究的观察指标为治疗前和治疗 1 个月后研究对象的 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分水平。所有研究对象在入院后进行 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分，治疗 1 个月对所有研究对象再次进行 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分；患者治疗出院后均进行不少于 6 个月的回访调查，回访最长时间为 1 年，统计 6 个月内观察组与对照组是否发生终点事件(再复发缺血性脑卒中事件)和事件发生的时间。对比分析观察组与对照组治疗前后组内和组间 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分和半年内再复发率差异；利用 Kaplan-Meier 生存分析对观察组与对照组发生终点事件的积累风险进行相关性分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析，计数资料采用例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；本研究组内比较均采用配对样本 t 检验；用 Shapiro-Wilk 检验法对连续性变量进行正态性检验，符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 来表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；观察组与对照组治疗后疾病再复发的积累风险对比利用 Kaplan-Meier 生存分析处理。本次研究的检验水准均设置为 $\alpha=0.05$ ，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组 CYP2C19 基因多态性检测结果 86 例研究对象含野生型患者 33 例，杂合突变型患者 43 例，纯合突变型患者 10 例，CYP2C19 等位基因缺失患者占比为 61.6%，男性和女性之间各基因型分布比例比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。

2.2 观察组与对照组治疗前后组内和组间观察指标的对比分析 治疗前后观察组与对照组组内研究指标比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。治

疗前观察组与对照组 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 分值水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后观察组的 NIHSS、mRS 指标水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后观察组的 EQ-5D-5L 分值水平高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 观察组与对照组临床治疗效果对比分析 以治疗 1 个月后 mRS 评分作为临床疗效评估指标, mRS ≤ 2 分表示预后良好, mRS > 2 分表示预后不良。观察组治疗良好患者比例为 89.5%, 高于对照组的 77.9%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 6 个月再复发率为 11.6%, 低于对照组的 22.9%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 观察组与对照组治疗后再复发的风险函数分析 217 例研究对象共有 43 例发生终点事件, 其中观察

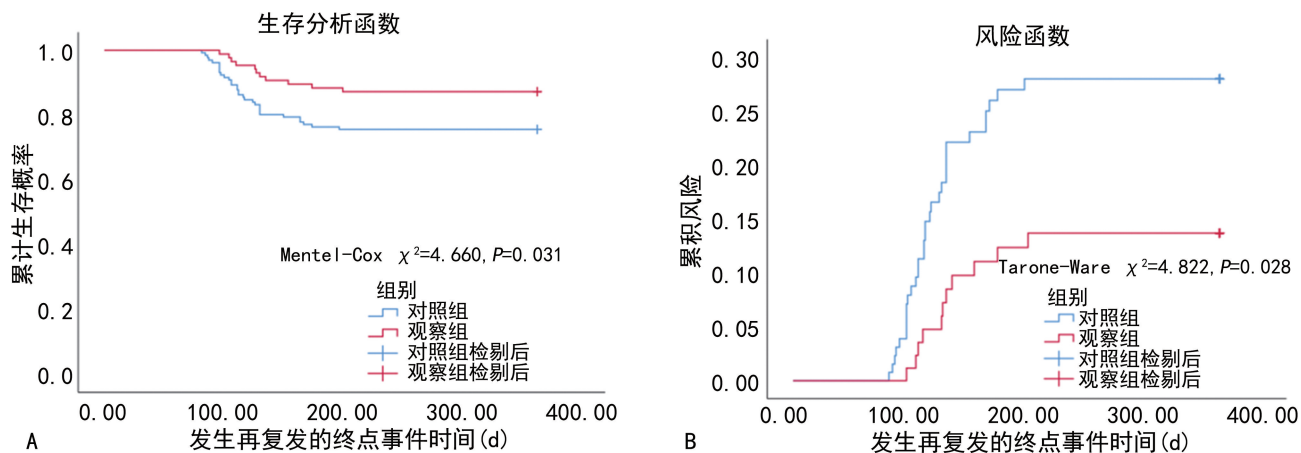
组治疗后 6 个月内有 10 例患者发生终点事件, 1 例在治疗后一年内发生终点事件, 对照组治疗后 6 个月内有 30 例患者发生终点事件, 2 例在治疗后一年内发生终点事件, 174 例对象在后期回访中未观察到终点事件发生(生存分析标记为删失数据), Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 观察组治疗后不发生疾病再复发的累积生存概率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗后发生疾病再复发的累积风险低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。

表 1 观察组男性和女性基因型所占比例统计分析 [$n(\%)$]

性别	<i>n</i>	野生型	杂合突变型	纯合突变型
男性	54	21(38.9)	28(51.9)	5(9.2)
女性	32	12(37.5)	15(46.9)	5(15.6)
χ^2		0.016	0.199	0.792
<i>P</i>		0.898	0.655	0.373

表 2 观察组与对照组治疗前后组内 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分对比分析 [$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	项目	治疗前	治疗后	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
观察组	86	NIHSS 评分	15.0(12.0~16.1)	9.0(8.0~11.3)	17.956	< 0.001
		mRS 评分	3.26 \pm 0.97	1.53 \pm 0.71	24.764	< 0.001
		EQ-5D-5L 评分	0.531 \pm 0.103	0.723 \pm 0.076	13.437	< 0.001
对照组	131	NIHSS 评分	15.0(13.0~15.8)	11.0(9.0~11.7)	22.360	< 0.001
		mRS 评分	3.14 \pm 0.86	1.90 \pm 0.77	16.856	< 0.001
		EQ-5D-5L 评分	0.522 \pm 0.093	0.653 \pm 0.108	10.440	< 0.001



注: 图 A 表示 Mentel-Cox 法分析观察组与对照组不会出现疾病再复发的累积生存概率函数曲线; 图 B 表示 Tarone-Ware 法分析观察组与对照组发生疾病再复发的累积风险函数曲线。

图 1 观察组与对照组治疗后再发生疾病再复发的生存分析函数图

表 3 观察组与对照组治疗前后组间 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分对比分析 [$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$, 分]

组别	<i>n</i>	治疗前			治疗 1 个月后		
		NIHSS 评分	mRS 评分	EQ-5D-5L 评分	NIHSS 评分	mRS 评分	EQ-5D-5L 评分
观察组	86	15.0(12.0~16.1)	3.26 \pm 0.97	0.531 \pm 0.103	9.0(8.0~11.3)	1.53 \pm 0.71	0.723 \pm 0.076
对照组	131	15.0(13.0~15.8)	3.14 \pm 0.86	0.522 \pm 0.093	11.0(9.0~11.7)	1.90 \pm 0.77	0.653 \pm 0.108

续表 3 观察组与对照组治疗前后组间 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 评分值水平对比分析 [$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$, 分]

组别	n	治疗前			治疗 1 个月后		
		NIHSS 评分	mRS 评分	EQ-5D-5L 评分	NIHSS 评分	mRS 评分	EQ-5D-5L 评分
Z/t		0.756	0.943	0.648	2.485	3.513	3.557
P		0.449	0.347	0.518	0.013	0.001	<0.001

表 4 观察组与对照组临床治疗效果以及治疗对比分析 [n(%)]

组别	n	治疗良好人数及比例	治疗后 6 个月再复发率
观察组	86	77(89.5)	10(11.6)
对照组	131	102(77.9)	30(22.9)
χ^2		4.897	4.388
P		0.027	0.036

3 讨论

氯吡格雷是临床用于抑制血小板聚集的常见药物,给药后先在人体肝脏器官中经 CYP 酶代谢成 2-氧基氯吡格雷,再代谢生成的活性硫醇代谢物可抑制 ADP 与血小板膜上的 P2Y₁₂ 受体结合,通过阻碍和影响由 ADP 所介导的 GP II b/III a 复合物的活化达到抗血小板聚集作用^[7-9]。CYP2C19 是唯一参与氯吡格雷人体内二个活化步骤的代谢酶,与氯吡格雷的抗血小板聚集疗效具有关联作用^[10]。CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 是亚洲人群最常见的基因突变类型^[11],有观点认为 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 二个基因位点突变是导致氯吡格雷抵抗和弱代谢的诱发因素^[12-13]。WANG 等^[14] 和 LI 等^[15] 的报道认为 CYP2C19 等位基因缺失是导致我国缺血性脑卒中患者常规抗血小板治疗后再复发的主要因素。替格瑞洛是一种新型抗血小板治疗药物,为非前体类药物,无需经过肝脏代谢激活就能直接发挥疗效,不受细胞色素 P450 酶代谢影响,可用于替换氯吡格雷对 CYP2C19 等位基因缺失患者的抗血小板治疗^[16]。本次纳入的 86 例研究对象中共有 53 例 CYP2C19 等位基因缺失患者,缺失人群比例为 61.6%,这与国内其他学者的报道结果基本一致^[17-18]。鉴于中国人群 CYP2C19 等位基因缺失比例较高,因此根据 CYP2C19 基因多态性检测结果对患者进行个体化抗血小板治疗具有重要临床价值。

NIHSS 评分和 mRS 评分都是临床对脑卒中患者神经功能缺损程度进行评估的常用量表,可用于对疾病严重程度预判和治疗后患者神经功能恢复情况的评估;EQ-5D-5L 量表可对人体健康状态进行标准化测量,能准确反应被测人的健康状态和生存质量。本次研究结果显示,精准抗血小板治疗和常规双联抗血小板治疗对缺血性脑卒中均具有较好的治疗效果,

精准抗血小板治疗能进一步提高临床治疗效果:治疗一个月后的 NIHSS、mRS 和 EQ-5D-5L 3 项指标评分表明观察组对象的神经功能恢复状况好于对照组,生存质量优于对照组,观察组预后良好人数比例明显高于对照组,这些都体现了个体化用药的优势;本文通过治疗后回访调查发现观察组对象半年内疾病再复发率明显低于对照组,体现了精准抗血小板治疗有利于患者长期预后;本研究利用 Kaplan-Meier 生存分析对观察组与对照组患者治疗后的生存函数进行深入研究分析,MENTEL-Cox 法分析显示观察组治疗后不发生疾病再复发的生存概率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.660, P=0.031$),Tarone-Ware 法分析结果也表明观察组治疗后发生疾病再复发的累积风险显著低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.822, P=0.028$),这为 CYP2C19 基因多态性检测在缺血性脑卒中患者精准抗血小板治疗中的应用提供了较为完善的医学循证依据,这与国内外其他学者的报道一致^[19-22]。本研究数据来源于本科室课题组研究数据。本次研究未考虑双抗药物中阿司匹林抵抗因素,因所有对象阿司匹林使用时间均为 21 d,后期均为单药氯吡格雷或替格瑞洛治疗,且在 21 d 内研究对象均未观察到终点事件发生,因此不会使本研究结果出现较大偏倚。本次研究的观察组仍有 10 例患者在治疗后 1 年内发生终点事件,这可能有患者自身其他因素有关,有待临床工作者继续研究。

综上所述,CYP2C19 基因多态性检测指导缺血性脑卒中患者行个体化抗血小板治疗临床应用效果较好,有利于患者神经功能恢复、提高患者生活质量、降低患者疾病再复发的风险。受 DRGs 医保付费和本区域经济水平影响,目前本院个体化用药的普及开展受到一定限制,相信随着国家集采政策的推进、医疗成本的下降和居民意识的提高会让个体化用药发挥其应有的价值,为更多患者提供精准高效的治疗方案。

参考文献

- [1] QIU S W, XU Y. Guidelines for acute ischemic stroke treatment[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(10): 1229-1232.
- [2] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中

- 华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- [4] ZHANG S L, ZHU J H, LI H, et al. Associations of CYP2C19 and F2R genetic polymorphisms with platelet reactivity in Chinese ischemic stroke patients receiving clopidogrel therapy[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2022, 32(4): 138-143.
- [5] 陈羽佳, 黄家福, 闫保娟, 等. 血栓弹力图联合凝血功能检测对缺血性脑卒中患者双联抗血小板治疗后复发的评估价值研究[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(5): 591-596.
- [6] ZHANG Y N, ZHANG Y, SHI X J, et al. Clopidogrel versus ticagrelor in CYP2C19 Loss-of-Function allele non-carriers: a real-world study in China[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(5): 842-852.
- [7] SONG B L, WAN M, TANG D, et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of clopidogrel and its active metabolite in healthy Chinese subjects[J]. *Clin Ther*, 2018, 40(7): 1170-1178.
- [8] LIN J N, MO Y, DE C, et al. CYP2C19 polymorphisms and clopidogrel efficacy in the secondary prevention of ischemic stroke: a retrospective observational study [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12171-12180.
- [9] SHI G X, ZHAO Z H, YANG X Y, et al. Correlation study of CYP2C19 gene polymorphism and clopidogrel resistance in han Chinese patients with cerebral infarction in guizhou region[J]. *Medicine*, 2021, 100(6): e24481.
- [10] RUSSMANN S, RAHMANY A, NIEDRIG D, et al. Implementation and management outcomes of pharmacogenetic CYP2C19 testing for clopidogrel therapy in clinical practice[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(5): 709-716.
- [11] MO Y J, LU Y, GUO F, et al. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and influencing factors of pharmacological response of clopidogrel in patients with cerebral infarction in Zhejiang, China[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1020593.
- [12] ZHANG L, SUN H B, LIU Y Q, et al. Semi-mechanistic population pharmacokinetics analysis reveals distinct CYP2C19 dependency in the bioactivation of vicagrel and clopidogrel to active metabolite M15-2[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 177: 106264.
- [13] YAN Y, HAO R X, ZHAO X Y, et al. Relationship between CYP2C19 * 2, * 3 gene polymorphism and the recurrence in ischemic stroke patients treated with clopidogrel in China: a meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(11): 106798.
- [14] WANG A X, MENG X, TIAN X, et al. Ticagrelor-Aspirin vs Clopidogrel-Aspirin in CYP2C19 Loss-of-Function carriers with minor stroke or TIA stratified by risk profile[J]. *Neurology*, 2022, 100(5): e497-e504.
- [15] LI C Q, JIA W H, LI J, et al. Association with CYP2C19 polymorphisms and clopidogrel in treatment of elderly stroke patients[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 1-7.
- [16] WANG Y J, MENG X, WANG A X, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function carriers with stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530.
- [17] 吴贻晨, 陈点, 王尧城, 等. 福州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析及方法学比较[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(14): 1907-1911.
- [18] 马文兵, 张李婷, 任晓东, 等. 陕西地区 CYP2C19 基因多态性在不同性别、年龄、民族冠心病患者中的分布特征以及与国内其他地区的对比分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 568-572.
- [19] PAN Y S, MENG X, JIN A M, et al. Time course for benefit and risk with ticagrelor and aspirin in individuals with acute ischemic stroke or transient ischemic attack who carry CYP2C19 loss-of-function alleles: a secondary analysis of the CHANCE-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA neurol*, 2022, 79(8): 739-745.
- [20] MCDERMOTT J H, LEACH M, SEN D, et al. The role of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(7): 811-825.
- [21] 张宁, 王喆, 刘冬梅, 等. CYP2C19 基因多态性检测指导急性非 STEMI 患者 PCI 术后氯吡格雷个性化用药研究[J]. 白求恩医学杂志, 2018, 16(4): 341-343.
- [22] 李晓红, 安健, 王馨. CYP2C19 检测对高危 PCI 患者抗血小板治疗的临床意义及成本效益分析[J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(12): 1082-1086.

(收稿日期: 2023-10-10 修回日期: 2024-02-04)